

Перспективы комбинированных индексов биомаркеров в диагностике прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом

Е.В.Болотова¹, Ю.Г.Юркова^{1,2} ✉, И.В.Гилевич^{1,2}, Л.В.Шульженко^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350086, Россия, Краснодар, ул. Первого Мая, 167

Резюме

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) – распространенное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), для которого характерно развитие прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ). Наряду с общепризнанными диагностическими критериями ПЛФ в настоящее время продолжается поиск лабораторных маркеров для диагностики ПЛФ при ИЗЛ на ранних стадиях. **Целью** исследования являлось составление математической модели биомаркеров для ранней диагностики ПЛФ у пациентов с ГП. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 85$) с ГП. ПЛФ установлен на основании критериев Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*), Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*), Японского респираторного общества (*Japanese Respiratory Society – JRS*), Латиноамериканского торакального общества (*Latin American Thoracic Society – ALAT*) (2022). Количественное определение уровней биомаркеров в сыворотке крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) выполнено на автоматическом спектрофотометре *Infinite M Nano (Tecan, Австрия)*. Статистическая обработка материалов исследования проведена с помощью программы *SPSS Statistics 23*. Построение математических моделей риска развития ПЛФ проводилось с помощью метода многофакторной логистической регрессии, соотношение чувствительности и специфичности биомаркеров и полученных моделей оценивались с помощью ROC-анализа (графический метод оценки качества бинарных классификаторов (*Receiver Operating Characteristic*)). **Результаты.** Показано, что у пациентов с ГП и ПЛФ значения точек отсечения биомаркеров БАЛЖ составили 6,37 нг / мл для матриксной металлопротеиназы (MMP)-7 и 521,29 пг / мл – для моноцитарного хемотаксического белка-1, или СС-хемокина лиганда-2 (MCP-1 / CCL2). Пороговые значения биомаркеров в сыворотке крови составили 6,79 нг / мл – для MMP-7, 17,56 нг / мл – для сурфактантного белка-D (SP-D), 643,59 пмоль / л – для периостина. Комбинированный индекс MMP-7 + MCP-1 (CCL2) БАЛЖ определяет риск развития ПЛФ с чувствительностью 87,5 % и специфичностью 83,0 %, комбинированный индекс MMP-7 + SP-D + периостина в сыворотке крови – с чувствительностью 84,4 % и специфичностью 92,5 %. **Заключение.** Комбинированные индексы MMP-7 + MCP-1 (CCL2) БАЛЖ и MMP-7 + SP-D + периостин в сыворотке крови являются чувствительными и специфичными методами ранней диагностики ПЛФ при ГП.

Ключевые слова: гиперчувствительный пневмонит, прогрессирующий легочный фиброз, биомаркеры, лабораторная диагностика, металлопротеиназы, периостин, сурфактантный белок-D (SP-D), моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1 / CCL2).

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен независимым Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 14.09.22).

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке администрации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

© Болотова Е.В. и соавт., 2026

Для цитирования: Болотова Е.В., Юркова Ю.Г., Гилевич И.В., Шульженко Л.В. Перспективы комбинированных индексов биомаркеров в диагностике прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом. *Пульмонология*. 2026; 36 (5): 800–809. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-5-800-809

Prospects of combined biomarker indices for the diagnosis of progressive pulmonary fibrosis in patients with hypersensitivity pneumonitis

Elena V. Bolotova¹, Yulia G. Yurkova^{1,2} ✉, Irina V. Gilevich^{1,2}, Larisa V. Shul'zhenko^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mitrofana Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochaptovskiy”: ul. Pervogo Maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

Hypersensitivity pneumonitis (HP) is one of the most common interstitial lung diseases (ILDs) and is characterized by the potential development of progressive pulmonary fibrosis (PPF). Alongside established diagnostic criteria for PPF, the search for laboratory biomarkers enabling early detection of PPF in patients with HP remains an important area of research. **The aim** to develop a biomarker-based predictive model for the early diagnosis of PPF in patients with HP. **Methods.** The study included 85 patients with HP. PPF was diagnosed according to the *American Thoracic Society/European Respiratory Society/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Society* (2022) criteria. Quantitative measurements of biomarkers in serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were performed using an Infinite M Nano automated spectrophotometer (Tecan, Austria). Statistical analyses were conducted using SPSS Statistics version 23. Multivariable logistic regression analysis was used to develop predictive models for PPF risk, while the diagnostic performance of biomarkers and derived models was assessed using receiver operating characteristic (ROC) analysis. **Results.** In patients with HP and PPF, the optimal BALF biomarker cut-off values were 6.37 ng/mL for MMP-7 and 521.29 pg/mL for MCP-1 (CCL2). The serum biomarker cut-off values were 6.79 ng/mL for MMP-7, 17.56 ng/mL for SP-D, and 643.59 pmol/L for periostin. The combined BALF index consisting of MMP-7 and MCP-1 (CCL2) predicted the risk of PPF with a sensitivity of 87.5% and a specificity of 83.0%. The combined serum index including MMP-7, SP-D, and periostin demonstrated a sensitivity of 84.4% and a specificity of 92.5%. **Conclusion.** The combined BALF biomarker index MMP-7 + MCP-1 (CCL2) and the combined serum biomarker index MMP-7 + SP-D + periostin are highly sensitive and specific tools for the early diagnosis of PPF in patients with HP.

Key words: hypersensitivity pneumonitis, progressive pulmonary fibrosis, biomarkers, matrix metalloproteinases, periostin, surfactant protein-D (SP-D), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1 / CCL2).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study did not have sponsorship.

Ethical review. The study protocol was approved by the Independent Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No.11, September 14, 2022).

Acknowledgments. The study was carried out with the support of the administration of the Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochapovskiy”.

© Bolotova E.V. et al., 2026

For citation: Bolotova E.V., Yurkova Yu.G., Gilevich I.V., Shul'zhenko L.V. Prospects of combined biomarker indices for the diagnosis of progressive pulmonary fibrosis in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (5): 800–809 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-5-800-809

В настоящее время прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ) рассматривается как фенотип разных интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), который имеет общие механизмы эпителиального повреждения, ремоделирования внеклеточного матрикса, врожденного иммунного ответа и фибробластической активации [1–4]. Клинически ПЛФ проявляется ухудшением респираторных симптомов, снижением функциональных показателей, таких как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) и / или нарастанием фиброза по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки [3, 4]. При этом лабораторные маркеры, надежно заменяющие динамическое наблюдение, в настоящее время отсутствуют [2, 5]. По данным Американского торакального общества (*American Thoracic Society* – ATS), Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS), Японского респираторного общества (*Japanese Respiratory Society* – JRS), Латиноамериканского торакального общества (*Latin American Thoracic Society* – ALAT) (2022) гиперчувствительный пневмонит (ГП) составляет до 38–40 % всех ПЛФ, что делает его наиболее распространенным ИЗЛ, для которого характерно развитие данной патологии [4, 6].

На современном этапе имеются противоречивые данные о роли биомаркеров в развитии ПЛФ. При этом лучше всего изучены сывороточные маркеры повреждения альвеолярного эпителия и матриксного ремоделирования:

- сурфактантные белки (SP) А и D;
- *Krebs von den Lungen-6* (KL-6);
- матриксная металлопротеиназа (MMP)-7;

- легочный хемокин, регулируемый активацией (PARC / CCL18);
- интерлейкин (IL)-6 [2, 7].

По результатам обзоров исследований ПЛФ при ИЗЛ показано, что MMP-7, SP-D, PARC / CCL18 и IL-6 связаны с риском краткосрочного снижения ФЖЕЛ, однако специфичность этих маркеров ограничена, поскольку они отражают не нозологию, а активность общих фиброзирующих путей [7, 8].

SP-D и KL-6 занимают особое место в патогенезе ИЗЛ и ГП, данные биомаркеры интерпретируются как показатели повреждения / регенерации альвеолярного эпителия II типа и степени фиброзно-воспалительного процесса [2, 9]. В работах по фибротическому ГП эти маркеры обсуждаются как диагностические и мониторинговые, но их прогностическая ценность для прогрессирующего фенотипа остается неоднородной [9, 10]. Вместе с тем продемонстрирована стабильно высокая диагностическая и прогностическая значимость при ИЛФ и ПЛФ комбинации с включением MMP-7 [11, 12]. В ряде работ наиболее воспроизводимыми биомаркерами для ИЛФ являлись MMP-7, SP-D, KL-6 с дополнительным включением PARC / CCL18, периостина и остеопонтина [13–15].

Бронхоальвеолярный лаваж остается важным источником информации, особенно при ГП, в случае которого лимфоцитоз в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) традиционно помогает диагностике [13]. Однако по данным современных литературных источников подчеркивается, что ни один из биомаркеров БАЛЖ пока не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для самостоятельного прогнозирования развития ПЛФ.

Так, *M. Watase et al.* при изучении различных показателей БАЛЖ у пациентов с ПЛФ при ИЗЛ показано, что комбинация биомаркеров потенциально обладает прогностической ценностью, однако одиночные показатели не могут использоваться как независимые предикторы прогрессирования заболевания [16].

По данным недавнего систематического обзора *I.A. Simons et al.* (2025) по 31 исследованию и 65 биомаркерам при ГП сделано прямое заключение, что ни один маркер пока не показал достаточной воспроизводимости [17]. Вместе с тем *W.S. Bowman et al.* по данным многоцентрового анализа у лиц с ИЗЛ показана возможность выделения белковых сигнатур, ассоциированных с прогрессированием, что поддерживает переход от одиночных маркеров к панелям, объединяющим воспаление, эпителиальное повреждение, сосудистую активацию и ремоделирование внеклеточного матрикса [18].

Целью настоящего исследования явилось составление математической модели биомаркеров для ранней диагностики ПЛФ у пациентов с ГП.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с ГП ($n = 85$: 33 мужчины (средний возраст — $61,4 \pm 7,9$ года) и 52 женщины (средний возраст — $59,3 \pm 7,1$ года)), обратившиеся первично в референтный центр верификации диагноза и ведения пациентов с ИЗЛ в Краснодарском крае, который представлен пульмонологическим отделением и консультативно-диагностической поликлиникой Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени С.В.Очаповского». В зависимости от наличия критериев ПЛФ через 12 мес. пациенты с ГП были распределены на 3 группы:

- 1-я группа ($n = 32$; средний возраст — $64,1 \pm 5,0$ года) — пациенты с ГП и ПЛФ;
- 2-я группа ($n = 53$; средний возраст — $56,1 \pm 8,2$ года) — лица с ГП без ПЛФ;
- 3-я (контрольная) ($n = 20$: 9 мужчин (средний возраст — $51,2 \pm 4,3$ года) и 11 женщин (средний возраст — $53,4 \pm 3,8$ года)) — здоровые добровольцы.

Длительность респираторных симптомов до установления диагноза у пациентов с ГП и ПЛФ составила $14,7 \pm 6,9$ мес. и была сопоставима с таковой у лиц с ГП без ПЛФ — $12,8 \pm 8,3$ мес. ($p = 0,231$). Срок динамического наблюдения составил $1,1 \pm 0,8$ года.

У всех пациентов проводилась оценка респираторных симптомов с помощью анкетирования по шкале модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council dyspnea scale* — mMRC) [19], выраженности кашля — по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [20], а также спирометрия и определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}). У пациентов с ГП выполнена фибробронхоскопия по стандартной методике с забором БАЛЖ, а также трансбронхиальная биопсия легкого с целью морфологической верификации.

Диагноз ГП устанавливался согласно российским клиническим рекомендациям (2024) на основании данных анамнеза, КТ высокого разрешения (КТВР), при неинформативности — данных гистологического исследования [21, 22]. Диагноз ПЛФ устанавливался согласно рекомендациям ATS / ERS / JRS / ALAT (2022) на основании возникших в течение 1 года 2 из 3 следующих критериев:

- усиление респираторных симптомов;
- абсолютное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ или $DL_{CO} \geq 10\%$ _{долж.} в течение 1 года;
- увеличение распространенности фиброзных изменений по данным КТВР [4].

У пациентов с ГП и здоровых добровольцев определены уровни IL-1 β , -4, -6, -8, -10, -12, -13, фактора некроза опухоли (TNF- α), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), а также хемокинов — моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1 / CCL2), макрофагального белка воспаления-1 β (MIP-1 β / CCL4), PARC / CCL18; маркеров ремоделирования внеклеточного матрикса (MMP-1, -7, -9, периостина, лизилоксидазоподобного белка 2 — LOXL2), маркеров дисфункции эпителиальных клеток (SP-A, SP-D) в сыворотке крови. Исследование значений данных показателей в БАЛЖ выполнено только у пациентов с ГП.

Определение концентраций биомаркеров в БАЛЖ и сыворотке крови осуществлено методом «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов моноклональных антител на автоматическом спектрофотометре *Infinite M Nano* (Tecan, Австрия).

Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 14.09.22).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *SPSS Statistics 23*. Показатели представлены в виде $M(SD)$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) 25-го и 75-го перцентилей при непараметрическом распределении, для категориальных — частота и доля в процентах. Для сравнения 2 независимых групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Построение математических моделей риска развития ПЛФ проводилось с помощью метода бинарной многофакторной логистической регрессии, соотношение чувствительности и специфичности биомаркеров и полученных моделей оценивалось с помощью ROC-анализа (графический метод оценки качества бинарных классификаторов (*Receiver Operating Characteristic*)).

Результаты

Симптомы ПЛФ согласно рекомендациям ATS / ERS / JRS / ALAT (2022) выявлены у 32 (37,6 %) пациентов с ГП, при этом пациенты с ГП и ПЛФ были статистически значимо старше лиц с ГП без ПЛФ ($p < 0,001$).

Соотношение женщин и мужчин в группе с ГП и ПЛФ было сопоставимо ($\chi^2 = 0,125$; $p = 0,724$), доля мужчин с ГП и ПЛФ не отличалась от таковой в группе пациентов с ГП без ПЛФ ($\chi^2 = 0,34$; $p = 0,258$). Исходные клинические и функциональные показатели пациентов с ГП представлены в табл. 1.

При исходной оценке респираторных симптомов выявлен ряд отличий: число баллов по шкале mMRC было статистически значимо выше в группе пациентов с ГП и ПЛФ по сравнению с группой лиц с ГП без ПЛФ ($p = 0,01$). Вместе с тем степень выраженности кашля по ВАШ не различалась в группах пациентов с ГП и ПЛФ и ГП без ПЛФ ($p = 0,122$). В группах пациентов с ГП и ПЛФ и ГП без ПЛФ различались все показатели 6-минутного шагового теста (6-МШТ):

- дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ ($p < 0,001$);
- насыщение кислородом периферической крови (SpO_2) в покое и после 6-МШТ ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно);
- выраженность одышки по шкале Борга до и после 6-МШТ ($p = 0,006$ и $p < 0,001$ соответственно).

Исходные данные спирометрии, такие как ФЖЕЛ (%) и ОФВ₁ (%) были сопоставимы у пациентов с ГП и ПЛФ и ГП без ПЛФ ($p = 0,282$ и $p = 0,08$ соответственно), при этом значения DL_{CO} (%) были достоверно выше в группе пациентов с ГП без ПЛФ по сравнению с лицами с ГП и ПЛФ ($p < 0,001$).

Через 12 мес. наблюдения все показатели, относящиеся к диагностическим критериям ПЛФ по рекомендациям ATS / ERS / JRS / ALAT [4], достоверно различались у пациентов с ГП и ПЛФ по сравнению с группой пациентов с ГП без ПЛФ. Динамика функциональных и инструментальных критериев прогрессирования легочного фиброза у пациентов с ГП через 1 год наблюдения представлена в табл. 2.

При изучении концентраций биомаркеров для IL-4, -12, -13 в БАЛЖ и сыворотке крови, а также SP-A, PDGF в БАЛЖ и LOXL2 в сыворотке крови выявлено $> 25\%$ значений, выходящих за пределы определяемых диапазонов, данные показатели были исключены из дальнейшего анализа.

Концентрации большинства биомаркеров в сыворотке крови у пациентов с ГП 1-й и 2-й групп были

Таблица 1
Клинические и функциональные показатели пациентов с гиперчувствительным пневмонитом ($M \pm SD$)

Table 1
Clinical and functional characteristics of patients with hypersensitivity pneumonitis ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа (ГП и ПЛФ) ($n = 32$)	2-я группа (ГП без ПЛФ) ($n = 53$)	p
Пол, n :			
• мужской	15	18	0,258
• женский	17	35	
Возраст, годы	64,10 $\pm$ 50	56,10 $\pm$ 8,20	< 0,001
mMRC, баллы	2,60 $\pm$ 0,60	2,20 $\pm$ 0,60	0,010
Кашель по ВАШ, баллы	4,90 $\pm$ 2,40	3,90 $\pm$ 2,90	0,122
Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, м	335,30 $\pm$ 136,70	465,00 $\pm$ 118,50	< 0,001
SpO ₂ , %:			
• исходно	94,40 $\pm$ 20	96,30 $\pm$ 1,60	< 0,001
• после 6-МШТ	86,90 $\pm$ 3,90	92,60 $\pm$ 2,90	< 0,001
Оценка по шкале Борга, баллы:			
• исходно	2,72 $\pm$ 1,03	2,11 $\pm$ 0,85	0,006
• после 6-МШТ	4,78 $\pm$ 1,29	3,53 $\pm$ 0,97	< 0,001
ФЖЕЛ:			
• л	2,45 $\pm$ 0,71	2,62 $\pm$ 0,82	0,425
• %	72,90 $\pm$ 13,50	76,70 $\pm$ 12,60	0,282
ОФВ ₁ :			
• л	1,92 $\pm$ 0,56	2,16 $\pm$ 0,69	0,141
• %	78,40 $\pm$ 13,90	84,30 $\pm$ 14,10	0,080
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	79,10 $\pm$ 8,60	82,00 $\pm$ 7,00	0,097
DL _{CO} :			
• мл / мин / мм рт. ст.	9,56 $\pm$ 3,61	12,82 $\pm$ 3,86	< 0,001
• %	47,30 $\pm$ 9,90	55,80 $\pm$ 9,60	< 0,001

Примечание: ГП – гиперчувствительный пневмонит; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; mMRC (modified Medical Research Council) – Модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO₂ – насыщение кислородом периферической крови; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

Таблица 2

Динамика функциональных и инструментальных критериев прогрессирования легочного фиброза у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом в течение 12 мес. ($M \pm SD$)

Table 2

Changes in functional and imaging criteria of pulmonary fibrosis progression in patients with hypersensitivity pneumonitis over a 12-month follow-up period ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа (ГП и ПЛФ) (n = 32)	2-я группа (ГП без ПЛФ) (n = 53)	p
Критерии ПЛФ, абс.	2,20 ± 0,42	0,55 ± 0,34	< 0,001
mMRC, баллы	0,72 ± 0,45	-0,49 ± 1,76	< 0,001
Кашель по ВАШ, баллы	0,97 ± 0,93	-0,28 ± 0,91	< 0,001
ФЖЕЛ, %	-11,40 ± 7,40	6,10 ± 10,80	< 0,001
DL _{CO} , %	-12,40 ± 5,60	4,10 ± 8,50	< 0,001
КТ-признаки, n (%)	19 (59,4)	9 (17)	< 0,001

Примечание. ГП – гиперчувствительный пневмонит; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; mMRC (modified Medical Research Council) – Модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КТ – компьютерная томография.

статистически значимо выше по сравнению с группой контроля, при этом группа пациентов с ГП и ПЛФ не отличалась по уровням в сыворотке крови MIP-1β (CCL4) ($p = 0,310$), PARC (CCL18) ($p = 0,686$) и IL-1β ($p = 0,357$) по сравнению со здоровыми добровольцами.

Группа пациентов с ГП без ПЛФ по сравнению с группой контроля была сопоставима по уровням MMP-7 ($p = 0,377$), периостина ($p = 0,201$), MIP-1β (CCL4) ($p = 0,477$), PARC (CCL18) ($p = 0,771$) и IL-8 ($p = 0,064$).

У пациентов с ГП и ПЛФ уровни SP-D и MMP-7 в сыворотке крови были статистически значимо выше по сравнению с группой лиц с ГП без ПЛФ ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Также у пациентов с ГП и ПЛФ была выше концентрация периостина ($p < 0,001$), MCP-1 (CCL2) ($p < 0,001$), IL-6 ($p = 0,001$), IL-10 ($p = 0,020$) и TNF-α ($p = 0,031$). При этом в обеих группах пациентов с ГП в сыворотке крови не обнаружено статистически значимых различий для SP-A, MMP-1, MMP-9, VEGF-A, PDGF, MIP-1β (CCL4), PARC (CCL18), IL-1β и IL-8 ($p > 0,05$).

В БАЛЖ различия между пациентами с ГП и ПЛФ и ГП без ПЛФ обнаружены для MMP-1 ($p = 0,040$), MMP-7 ($p < 0,001$), периостина ($p = 0,024$), LOXL2 ($p = 0,004$), VEGF-A ($p = 0,007$), MCP-1 (CCL2) ($p < 0,001$), IL-6 ($p = 0,009$) и IL-8 ($p = 0,003$). Значения SP-D, MMP-9, MIP-1β (CCL4), PARC (CCL18), TNF-α, IL-1β и IL-10 в БАЛЖ не различались в обеих группах пациентов с ГП ($p > 0,05$).

С целью оценки диагностической значимости представленных биомаркеров проведен ROC-анализ, в качестве положительного исхода рассматривались диагностические критерии ПЛФ ATS / ERS / JRS / ALAT ≥ 2 [4]. Для выбора оптимального порога (cut-off) биомаркеров использовался индекс Юдена. В БАЛЖ наибольшей чувствительностью (87,5 %) обладала MMP-7, в то время как самая высокая специфичность (88,7 %) выявлена для MCP-1 (CCL2). Умеренная диагностическая значимость определена для IL-8, LOXL2, VEGF-A и IL-6 в БАЛЖ, площадь

под ROC-кривой (Area Under the Curve – AUC) у данных маркеров составила 0,65–0,7. Остальные показатели продемонстрировали низкую диагностическую ценность (AUC < 0,65), результаты ROC-анализа биомаркеров в БАЛЖ у пациентов с ГП представлены в табл. 3.

По результатам ROC-анализа биомаркеров в сыворотке крови в отношении развития ПЛФ при ГП высокая диагностическая значимость (AUC > 0,7) выявлена для MMP-7, SP-D, периостина, MCP-1 (CCL2) и IL-6 (табл. 4). Наибольшей чувствительностью (93,8 %), но недостаточной специфичностью (64,3 %) обладал показатель SP-D, вместе с тем наилучший баланс чувствительности (78,1 %) и специфичности (80,4 %) определен для MMP-7. Продemonстрирован также оптимальный баланс чувствительности (78,1 %) и специфичности (76,8 %) для периостина, в то время как для MCP-1 (CCL2) выявлена наибольшая чувствительность (87,5 %) из всех биомаркеров в сыворотке крови.

Для определения оптимального набора биомаркеров проведен многофакторный регрессионный анализ с обратным пошаговым отбором. По результатам анализа составлен комбинированный индекс MMP-7 + MCP-1 (CCL2) в БАЛЖ, который определяет развитие ПЛФ при ГП с чувствительностью 87,5 % и специфичностью 83,0 % (AUC – 0,879) и превышает диагностическую ценность отдельных биомаркеров в БАЛЖ. Комбинированный индекс MMP7 + SP-D + периостин в сыворотке крови имеет большую AUC (0,942) в сравнении индексом БАЛЖ и определяет развитие ПЛФ при ГП (чувствительность – 84,4 %, специфичность – 92,5 %). Результаты ROC-анализа полученных моделей представлены на рисунке.

Таким образом, диагностически значимыми биомаркерами БАЛЖ определены MMP-7 (AUC – 0,811) и MCP-1 (CCL2) (AUC – 0,787), а в сыворотке крови – MMP-7 (AUC – 0,842), SP-D (AUC – 0,839) и периостин (AUC – 0,819). Комбинированные индексы биомаркеров БАЛЖ (MMP-7 + MCP-1) и в сыворотке крови (MMP-7 + SP-D + периостин) обеспечивают

Таблица 3
Диагностическая значимость биомаркеров бронхоальвеолярной лаважной жидкости при прогрессировании легочного фиброза у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом

Table 3
Diagnostic performance of bronchoalveolar lavage fluid biomarkers for pulmonary fibrosis progression in patients with hypersensitivity pneumonitis

Биомаркер	AUC	Оптимальный порог	Чувствительность	Специфичность
MMP-7, нг / мл	0,811	6,37	0,875	0,679
MCP-1 (CCL2), пг / мл	0,787	521,3	0,688	0,887
IL-8, пг / мл	0,694	219,3	0,781	0,660
LOXL2, пг / мл	0,688	51,8	0,688	0,793
VEGF-A, пг / мл	0,678	186,9	0,688	0,736
IL-6, пг / мл	0,670	27,1	0,625	0,736
Периостин, пмоль / л	0,647	5,67	0,938	0,396
MMP-1, пг / мл	0,634	362,6	0,469	0,925
TNF- α , пг / мл	0,593	2,16	0,469	0,755
SP-D, нг / мл	0,579	33,7	0,375	0,849
PARC (CCL18), пг / мл	0,516	7 538,3	0,344	0,868
IL-1 β , пг / мл	0,477	5,24	1,0	0,094
MMP-9, пг / мл	0,469	6 724,0	0,344	0,849
MIP-1 β (CCL4), пг / мл	0,450	27,3	0,938	0,170

Примечание: AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой; MMP – матриксная металлопротеиназа; MCP-1 (CCL2) – моноцитарный хемотаксический белок-1 или CC-хемокин лиганд 2; IL – интерлейкин; LOXL2 – лизилоксидазоподобный белок-2; VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов A; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; SP-D – сурфактантный белок D; PARC (CCL18) – легочный хемокин, регулируемый активацией или CC-хемокин лиганд-18; MIP-1 β (CCL4) – макрофагальный белок воспаления 1 β или CC-хемокин лиганд 4.

Таблица 4
Диагностическая значимость биомаркеров в сыворотке крови при прогрессировании легочного фиброза у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом

Table 4
Diagnostic performance of serum biomarkers for pulmonary fibrosis progression in patients with hypersensitivity pneumonitis

Биомаркер	AUC	Оптимальный порог	Чувствительность	Специфичность
MMP-7, нг / мл	0,842	6,79	0,781	0,804
SP-D, нг / мл	0,839	17,56	0,938	0,643
Периостин, пмоль / л	0,819	643,6	0,781	0,768
MCP-1 (CCL2), пг / мл	0,799	257,8	0,75	0,875
IL-6, пг / мл	0,734	4,84	0,813	0,607
IL-10, пг / мл	0,669	6,17	0,75	0,571
TNF- α , пг / мл	0,657	2,15	0,8438	0,589
IL-8, пг / мл	0,573	3,44	0,781	0,429
VEGF-A, пг / мл	0,559	82,9	0,906	0,304
MIP-1 β (CCL4), пг / мл	0,556	91,8	0,625	0,589
PDGF, пг / мл	0,546	704,9	0,906	0,375
MMP-9, пг / мл	0,536	74 034,0	0,781	0,375
SP-A, пг / мл	0,515	33 157,3	0,5	0,589
MMP-1, пг / мл	0,509	2 314,2	0,281	0,839
IL-1 β , пг / мл	0,449	2,27	1	0,071
PARC (CCL18), пг / мл	0,433	1 934,0	1	0,036

Примечание: AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой; MMP – матриксная металлопротеиназа; SP-D – сурфактантный белок D; MCP-1 (CCL2) – моноцитарный хемотаксический белок-1 или CC-хемокин лиганд-2; IL – интерлейкин; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов A; MIP-1 β (CCL4) – макрофагальный белок воспаления 1 β или CC-хемокин лиганд 4; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; SP-A – сурфактантный белок A; PARC (CCL18) – легочный хемокин, регулируемый активацией или CC-хемокин лиганд-18.

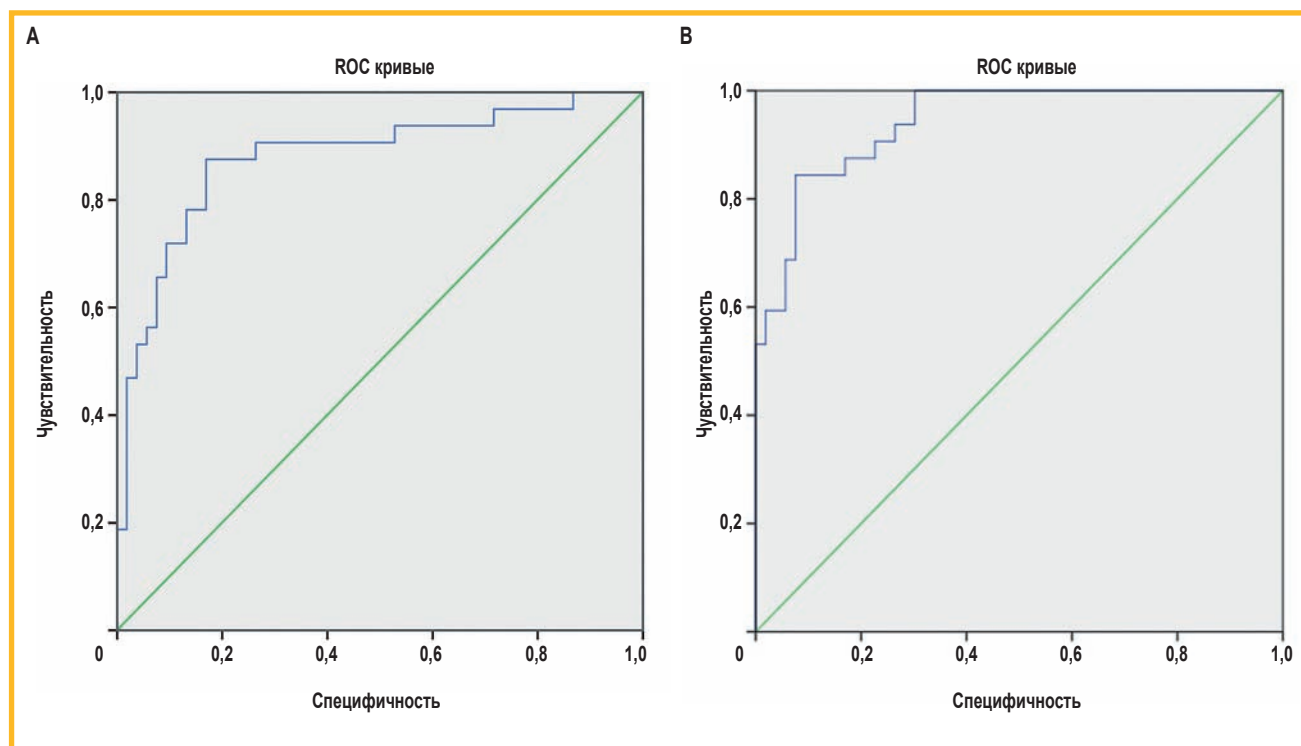


Рисунок. Чувствительность и специфичность математической модели биомаркеров в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (А) и сыворотке крови (В) в развитии прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом

Figure. Sensitivity and specificity of mathematical models based on bronchoalveolar lavage fluid biomarkers (A) and serum biomarkers (B) for predicting the development of progressive pulmonary fibrosis in patients with hypersensitivity pneumonitis

большую площадь под ROC-кривой (AUC — 0,879 и 0,942 соответственно) и повышают диагностическую ценность при развитии ПЛФ в сравнении с одиночными показателями у пациентов с ГП.

Обсуждение

По результатам представленного исследования пороговые значения биомаркеров БАЛЖ при развитии ПЛФ у пациентов с ГП составили 6,37 нг / мл — для MMP-7 и 521,29 пг / мл — для MCP-1 (CCL2). Пороговый уровень MCP-1 (CCL2) в БАЛЖ также превышает значение, описанное Z.Zhang et al. для прогнозирования ПЛФ при интерстициальной пневмонии с аутоиммунными проявлениями, авторами определена концентрация MCP-1 (CCL2) в БАЛЖ > 299,2 пг / мл как фактор риска прогрессирования заболевания в течение 1 года. В представленной работе также отмечалась высокая специфичность (82,9 %) для MCP-1 (CCL2) в БАЛЖ, что не противоречит полученным авторами данным (специфичность для MCP-1 (CCL2) в БАЛЖ — 88,7 %) [23].

В доступной литературе отсутствуют данные о точках отсечения MMP-7 в БАЛЖ при ПЛФ, при этом имеются единичные сведения о повышенных значениях MMP-7 в БАЛЖ при ИЛФ [24, 25]. По данным M.Bruzova et al., уровни MMP-7 в БАЛЖ положительно коррелировали с фиброзными изменениями по данным КТВР, в связи с этим предлагается рассматривать его в качестве фибропролиферативного биомаркера при ИЗЛ [26], что сопоставимо с результатами, полученными в представленном исследовании.

Пороговые значения MMP-7 в сыворотке крови составили 6,79 нг / мл при ПЛФ у пациентов с ГП, что превышает значение точек отсечения в работе M.Araújo et al., в которой уровень MMP-7 > 3,53 нг / мл определял выявление ПЛФ при ИЗЛ [27].

Вместе с тем по данным E.S.White et al. значения MMP-7 > 1,75 нг / мл плазмы крови достоверно отличали пациентов с ИЛФ от лиц с ИЗЛ, а в исследовании A.Tzouveleakis et al. уровень MMP-7 в сыворотке крови > 12,1 нг / мл при ИЛФ был связан со смертностью от всех причин. Полученный по данным настоящего исследования порог для MMP-7 представляет промежуточное значение разнородных литературных данных [28, 29].

Уровни SP-D имели диагностическую значимость только в сыворотке крови, что сопоставимо с проведенными ранее исследованиями, в которых описан механизм «утечки» сурфактантных белков из легких в кровь [30–32]. Полученные авторами представленной работы пороговые значения SP-D в сыворотке крови (17,56 нг / мл) при ПЛФ у пациентов с ГП ниже данных, установленных E.S.White et al. (31 нг / мл) и K. omvri et al. (51,2 нг / мл) при ИЛФ [28, 33]. В представленном исследовании пороговое значение для периостина в сыворотке крови определено в 643,59 пмоль / л, что при перерасчете составляет ≈ 52,33 нг / мл, а порог для периостина при ПЛФ при ГП почти вдвое ниже таковых для периостина в исследованиях S.Ohta et al. (100 нг / мл) и M.Okamoto et al. (95 нг / мл) при прогрессировании ИЛФ [34, 35]. Полученные различия в уровнях SP-D и периостина в сыворотке крови могут быть обусловлены дизайном исследований, различием

конфигураций и определяемым диапазоном наборов иммуноферментного анализа.

По результатам многофакторного анализа в представленной работе определены оптимальные комбинации биомаркеров MMP-7 + MCP-1 для БАЛЖ и MMP-7 + SP-D + периостин – в сыворотке крови. В открытых источниках отсутствуют данные о представленных панелях биомаркеров, при этом наиболее близкой по составу является определенная E.S. White et al. панель MMP-7 + SP-D + остеопонтин, которая повышает диагностическую точность ИЛФ по сравнению с отдельными биомаркерами [28]. В исследовании S. Majewski et al., так же, как и в представленной работе, изучались концентрации MMP-7, SP-D, PARC (CCL18) и периостина у пациентов с ИЛФ, при этом диагностическая значимость доказана отдельно для MMP-7 и SP-D, а комбинированных индексов биомаркеров также не предложено [14].

Заключение

При развитии ПЛФ у пациентов с ГП пороговые концентрации бимаркеров БАЛЖ составили 6,37 нг / мл – для MMP-7 и 521,29 пг / мл – для MCP-1 (CCL2). Значения точек отсечения в сыворотке крови при развитии ПЛФ у пациентов с ГП определены следующим образом:

- для MMP-7 – 6,79 нг / мл;
- для SP-D – 17,56 нг / мл;
- для периостина – 643,59 пмоль / л.

Комбинации биомаркеров БАЛЖ (MMP-7 + MCP-1) и в сыворотке крови (MMP-7 + SP-D + периостин) могут рассматриваться в качестве критериев ранней диагностики ПЛФ у пациентов с ГП.

Литература

1. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510.
2. Bowman W.S., Eght G.A., Oldham J.M. Biomarkers in progressive fibrosing interstitial lung disease: optimizing diagnosis, prognosis, and treatment response. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 680997. DOI: 10.3389/fmed.2021.680997.
3. Kolb M., Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 57. DOI: 10.1186/s12931-019-1022-1.
4. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (9): e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
5. Кузубова Н.А., Титова О.Н., Слярова Д.Б. Прогностические биомаркеры прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. *Медицинский совет*. 2023; 17 (4): 86–91. DOI: 10.21518/ms2023-013.
6. Hamai K., Iwamoto H., Ishikawa N. et al. Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis. Markers*. 2016; 2016: 4759040. DOI: 10.1155/2016/4759040.
7. Olson A., Hartmann N., Patnaik P. et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. *Adv. Ther.* 2021; 38 (2): 854–867. DOI: 10.1007/s12325-020-01578-6.
8. Pereira J.O., Fernandes V., Alfaro T.M. et al. Diagnosis of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: is there a role for biomarkers? *Life (Basel)*. 2023; 13 (2): 565. DOI: 10.3390/life13020565.
9. Rai M., Parthasarathi A., Beeraka N.M. et al. Circulatory serum krebs von den lungen-6 and surfactant protein-D concentrations predict interstitial lung disease progression and mortality. *Cells*. 2023; 12 (9): 1281. DOI: 10.3390/cells12091281.
10. Mostafa A.I., Salem A.E., Ahmed H.A.M. et al. Role of krebs von den lungen-6 (KL-6) in assessing hypersensitivity pneumonitis. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2021; 84 (3): 200–208. DOI: 10.4046/trd.2020.0122.
11. Bauer Y., White E.S., de Bernard S. et al. MMP-7 is a predictive biomarker of disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2017; 3 (1): 00074–2016. DOI: 10.1183/23120541.00074-2016.
12. Li R.M., Tan D.B.A., Tedja C. et al. Pre-treatment MMP7 predicts progressive idiopathic pulmonary fibrosis in antifibrotic treated patients. *Respirology*. 2025; 30 (6): 504–514. DOI: 10.1111/resp.14894.
13. Majewski S., Szewczyk K., Żal A. et al. Serial measurements of circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and periostin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy: an exploratory study. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (17): 3864. DOI: 10.3390/jcm10173864.
14. White E.S., Xia M., Murray S. et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (10): 1242–1251. DOI: 10.1164/rccm.201505-0862OC.
15. Watase M., Mochimaru T., Kawase H. et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for progressive fibrosing interstitial lung disease. *PLoS One*. 2023; 18 (3): e0283288. DOI: 10.1371/journal.pone.0283288.
16. Simons I.A., Korevaar D.A., Denswil N.P. et al. Prognostic biomarkers for the development of progressive pulmonary fibrosis in hypersensitivity pneumonitis: a systematic review. *Eur. Respir. Rev.* 2025; 34 (176): 240282. DOI: 10.1183/16000617.0282-2024.
17. Bowman W.S., Newton C.A., Linderholm A.L. et al. Proteomic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease: a multicentre cohort analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (6): 593–602. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00503-8.
18. Mlačić N., Mlačić B., Dunjic O. et al. Validity of CAT and mMRC – dyspnea score in evaluation of COPD severity. *Acta Medica Mediana*. 2015; 54 (1): 66–70. DOI: 10.5633/amm.2015.0111.
19. Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G. et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (6): 1256–1276. DOI: 10.1183/09031936.00101006.
20. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Визель А.А. и др. Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2025; 35 (1): 16–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41.
21. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson Ch. J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): e36–69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032st.
22. Zhang Z., Ma X., Bai J. et al. Characterizing the lavage and serum cytokine profiles of interstitial pneumonia with autoimmune features and their implications for progressive fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024; 63 (5): 1230–1239. DOI: 10.1093/rheumatology/kead409.
23. Fujishima S., Shiomi T., Yamashita S. et al. Production and activation of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin 1) in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (8): 1136–1142. DOI: 10.5858/2009-0144-OA.1.
24. Vuorinen K., Myllärmiemi M., Lammi L. et al. Elevated matrilysin levels in bronchoalveolar lavage fluid do not distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from other interstitial lung diseases. *APMIS*. 2007; 115 (8): 969–975. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm.697.x.
25. Bruzova M., Pavlova M., Matej R. et al. Interstitial score and concentrations of IL-4Rα, PAR-2, and MMP-7 in bronchoalveolar lavage fluid could be useful markers for distinguishing idiopathic interstitial pneumonias. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (4): 693. DOI: 10.3390/diagnostics11040693.
26. Araújo M., Beltrão M., Sokhatska O. et al. Serum metalloproteinase-7 as a biomarker of progressive pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2024; 10 (6): 00553–2024. DOI: 10.1183/23120541.00553-2024.

27. White E.S., Xia M., Murray S. et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (10): 1242–1251. DOI: 10.1164/rccm.201505-0862OC.
 28. Tzouveleakis A., Herazo-Maya J.D., Slade M. et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2017; 22 (3): 486–493. DOI: 10.1111/resp.12920.
 29. Greif Lenarčič D., Bidovec Stojković U., Kristanc P. et al. Cytokine profiles of bronchoalveolar lavage in patients with interstitial lung diseases and non-allergic asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (14): 6831. DOI: 10.3390/ijms26146831.
 30. Lee J., Arisi I., Puxeddu E. et al. Bronchoalveolar lavage cells in idiopathic pulmonary fibrosis express a complex activation pattern. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0194803. DOI: 10.1371/journal.pone.0194803.
 31. Nishikiori H., Chiba H., Arik S. et al. Distinct compartmentalization of SP-A and SP-D in the vasculature and lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 196. DOI: 10.1186/1471-2466-14-196.
 32. Domvri K., Organtzis I., Apostolopoulos A. et al. Prognostic value of serum biomarkers in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in relation to disease progression. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (9): 1307. DOI: 10.3390/jpm13091307.
 33. Ohta S., Okamoto M., Fujimoto K. et al. The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0174547. DOI: 10.1371/journal.pone.0174547.
 34. Okamoto M., Hoshino T., Kitasato Y. et al. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1119–1127. DOI: 10.1183/09031936.00059810.
- Поступила: 21.06.26**
Принята к печати: 04.07.26
- ## References
1. Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Tyurin I.E. et al. [Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 505–510. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510 (in Russian).
 2. Bowman W.S., Echt G.A., Oldham J.M. Biomarkers in progressive fibrosing interstitial lung disease: optimizing diagnosis, prognosis, and treatment response. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 680997. DOI: 10.3389/fmed.2021.680997.
 3. Kolb M., Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 57. DOI: 10.1186/s12931-019-1022-1.
 4. Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (9): e18–47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
 5. Kuzubova N.A., Titova O.N., Skliarova D.B. [Prognostic biomarkers of progressive pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases]. *Meditsinskiy sovet*. 2023; 17 (4): 86–91. DOI: 10.21518/ms2023-013 (in Russian).
 6. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. INBUILD trial investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681.
 7. Hamai K., Iwamoto H., Ishikawa N. et al. Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis. Markers*. 2016; 2016: 4759040. DOI: 10.1155/2016/4759040.
 8. Olson A., Hartmann N., Patnaik P. et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. *Adv. Ther.* 2021; 38 (2): 854–867. DOI: 10.1007/s12325-020-01578-6.
 9. Pereira J.O., Fernandes V., Alfaro T.M. et al. Diagnosis of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: is there a role for biomarkers? *Life (Basel)*. 2023; 13 (2): 565. DOI: 10.3390/life13020565.
 10. Rai M., Parthasarathi A., Beeraka N.M. et al. Circulatory serum krebs von den lungen-6 and surfactant protein-D concentrations predict interstitial lung disease progression and mortality. *Cells*. 2023; 12 (9): 1281. DOI: 10.3390/cells12091281.
 11. Mostafa A.I., Salem A.E., Ahmed H.A.M. et al. Role of krebs von den lungen-6 (KL-6) in assessing hypersensitivity pneumonitis. *Tu-berc. Respir. Dis. (Seoul)*. 2021; 84 (3): 200–208. DOI: 10.4046/trd.2020.0122.
 12. Bauer Y., White E.S., de Bernard S. et al. MMP-7 is a predictive biomarker of disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2017; 3 (1): 00074–2016. DOI: 10.1183/23120541.00074-2016.
 13. Li R.M., Tan D.B.A., Tedja C. et al. Pre-treatment MMP7 predicts progressive idiopathic pulmonary fibrosis in antifibrotic treated patients. *Respirology*. 2025; 30 (6): 504–514. DOI: 10.1111/resp.14894.
 14. Majewski S., Szewczyk K., Żal A. et al. Serial measurements of circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and periostin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy: an exploratory study. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (17): 3864. DOI: 10.3390/jcm10173864.
 15. White E.S., Xia M., Murray S. et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (10): 1242–1251. DOI: 10.1164/rccm.201505-0862OC.
 16. Watase M., Mochimaru T., Kawase H. et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for progressive fibrosing interstitial lung disease. *PLoS One*. 2023; 18 (3): e0283288. DOI: 10.1371/journal.pone.0283288.
 17. Simons I.A., Korevaar D.A., Denswil N.P. et al. Prognostic biomarkers for the development of progressive pulmonary fibrosis in hypersensitivity pneumonitis: a systematic review. *Eur. Respir. Rev.* 2025; 34 (176): 240282. DOI: 10.1183/16000617.0282-2024.
 18. Bowman W.S., Newton C.A., Linderholm A.L. et al. Proteomic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease: a multicentre cohort analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (6): 593–602. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00503-8.
 19. Milačič N., Milačič B., Dunjic O. et al. Validity of CAT and mMRC – dyspnea score in evaluation of COPD severity. *Acta Medica Mediana*. 2015; 54 (1): 66–70. DOI: 10.5633/amm.2015.0111.
 20. Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G. et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (6): 1256–1276. DOI: 10.1183/09031936.00101006.
 21. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Vizel A.A. et al. [Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of hypersensitivity pneumonitis]. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (1): 16–41. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41 (in Russian).
 22. Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson Ch. J. et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): e36–69. DOI: 10.1164/rccm.202005-2032st.
 23. Zhang Z., Ma X., Bai J. et al. Characterizing the lavage and serum cytokine profiles of interstitial pneumonia with autoimmune features and their implications for progressive fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2024; 63 (5): 1230–1239. DOI: 10.1093/rheumatology/kead409.
 24. Fujishima S., Shiomi T., Yamashita S. et al. Production and activation of matrix metalloproteinase 7 (matrilysin 1) in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (8): 1136–1142. DOI: 10.5858/2009-0144-OA.1.
 25. Vuorinen K., Myllärniemi M., Lammi L. et al. Elevated matrilysin levels in bronchoalveolar lavage fluid do not distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from other interstitial lung diseases. *APMIS*. 2007; 115 (8): 969–975. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_697.x.
 26. Bruzova M., Pavlova M., Matej R. et al. Interstitial score and concentrations of IL-4Rα, PAR-2, and MMP-7 in bronchoalveolar lavage fluid could be useful markers for distinguishing idiopathic interstitial pneumonias. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (4): 693. DOI: 10.3390/diagnostics11040693.
 27. Araújo M., Beltrão M., Sokhatska O. et al. Serum metalloproteinase-7 as a biomarker of progressive pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res.* 2024; 10 (6): 00553–2024. DOI: 10.1183/23120541.00553-2024.
 28. White E.S., Xia M., Murray S. et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (10): 1242–1251. DOI: 10.1164/rccm.201505-0862OC.
 29. Tzouveleakis A., Herazo-Maya J.D., Slade M. et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2017; 22 (3): 486–493. DOI: 10.1111/resp.12920.
 30. Greif Lenarčič D., Bidovec Stojković U., Kristanc P. et al. Cytokine profiles of bronchoalveolar lavage in patients with interstitial lung

- diseases and non-allergic asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (14): 6831. DOI: 10.3390/ijms26146831.
31. Lee J., Arisi I., Puxeddu E. et al. Bronchoalveolar lavage cells in idiopathic pulmonary fibrosis express a complex activation pattern. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0194803. DOI: 10.1371/journal.pone.0194803.
 32. Nishikiori H., Chiba H., Aiki S. et al. Distinct compartmentalization of SP-A and SP-D in the vasculature and lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 196. DOI: 10.1186/1471-2466-14-196.
 33. Domvri K., Organtzis I., Apostolopoulos A. et al. Prognostic value of serum biomarkers in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in relation to disease progression. *J. Pers. Med.* 2023; 13 (9): 1307. DOI: 10.3390/jpm13091307.
 34. Ohta S., Okamoto M., Fujimoto K. et al. The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2017; 12 (3): e0174547. DOI: 10.1371/journal.pone.0174547.
 35. Okamoto M., Hoshino T., Kitasato Y. et al. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1119–1127. DOI: 10.1183/09031936.00059810.

Received: June 21, 2026

Accepted for publication: July 04, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Болотова Елена Валентиновна — д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru (SPIN-код: 4322-9985; Author ID: 277732; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>)

Elena V. Bolotova, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Therapy No.1, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru (SPIN-code: 4322-9985; Author ID: 277732; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>)

Юркова Юлия Геннадьевна — аспирант кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог консультативно-диагностического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (908) 679-27-32; e-mail: dr.yurkova.yu@yandex.ru (SPIN-код: 7635-2269, AuthorID: 1303568; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>)

Yulia G. Yurkova, Postgraduate Student, Department of Pulmonology, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; Pulmonologist, Consultative and Diagnostic Center, Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute — Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochupovskiy”; tel.: (908) 679-27-32; e-mail: dr.yurkova.yu@yandex.ru (SPIN-code: 7635-2269, AuthorID: 1303568; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>)

Гилевич Ирина Валерьевна — к. м. н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский

институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (861) 252-57-61; e-mail: giliv@list.ru (SPIN-код: 3911-1488, AuthorID: 705356; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>)

Irina V. Gilevich, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory for the Development and Study of New Technologies for the Treatment of Diseases, Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute — Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochupovskiy”; Assistant Professor, Department of Oncology with a course in thoracic surgery, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (861) 252-57-61; e-mail: giliv@list.ru (SPIN-code: 3911-1488, AuthorID: 705356; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>)

Шульженко Лариса Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru (SPIN-код: 1140-8084; Author ID: 725189; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Larisa V. Shul'zhenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation; Head of the Department of Pulmonology, Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute — Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochupovskiy”; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru (SPIN-code: 1140-8084; Author ID: 725189; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Участие авторов

Болотова Е.В. — концепция и дизайн исследования, анализ материала, редактирование текста

Юркова Ю.Г. — написание текста, сбор и обработка материала, анализ материала, статистическая обработка

Гилевич И.В. — сбор и обработка материала, анализ материала

Шульженко Л.В. — анализ материала

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Bolotova E.V. — study concept and design, data analysis, text editing

Yurkova Y.G. — text writing, data collection and processing, data analysis, statistical processing

Gilevich I.V. — data collection and processing, data analysis

Shul'zhenko L.V. — data analysis

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.